

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **023340**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.05.31

(51) Int. Cl. *A61K 9/22* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

(21) Номер заявки
201100287

(22) Дата подачи заявки
2009.07.31

(54) КОМПОЗИЦИЯ РОПИНИРОЛА

(31) P-200800192

(56) WO-A-2005018605
WO-A-03035042
EP-B-1272167
WO-A-2009023761

(32) 2008.08.01

(33) SI

(43) 2011.08.30

(86) PCT/EP2009/005559

(87) WO 2010/012482 2010.02.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**КРКА, ТОВАРНА ЗДРАВИЛ, Д. Д.,
НОВО МЕСТО (SI)**

(72) Изобретатель:
Задник Ерней, Врецер Франц (SI)

(74) Представитель:
Харин А.В., Котов И.О. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтической твердой матричной композиции, представленной в форме таблетки, не содержащей отдельных слоев, включающей гидрохлорид ропинирола в количестве 0,3-3,2 мас.%; гидрофильный образующий матрицу агент, представляющий собой гидроксипропилметилцеллюлозу, в количестве 40-60 мас.%; гидрофильный модификатор скорости высвобождения, представляющий собой карбомер, в количестве 2-6 мас.%; смазывающее вещество в количестве 1-2 мас.%; гидрофобный агент 10-12 мас.%; вещество, способствующее скольжению, в количестве 0,6-1 мас.%, где композиция характеризуется следующим профилем растворения *in vitro*, измеренным методом корзины (10 меш), согласно Фармакопее США, при 200 об/мин в 500 мл фосфатного буфера с рН 6,8: 10-30% ропинирола высвобождается за 2 ч; 35-70% ропинирола высвобождается за 8 ч; 55-85% ропинирола высвобождается за 12 ч и по крайней мере 70% ропинирола высвобождается за 20 ч.

B1

023340

023340

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к новой фармацевтической композиции, включающей ропинирол.

Предшествующий уровень техники

Ропинирол представляет собой агонист дофамина D2, который используют при лечении болезни Паркинсона и синдрома беспокойных ног. Ропинирол и его гидрохлорид были впервые описаны в EP113964. Позже были опубликованы многие другие патентные заявки, такие как EP266033, EP299602, EP300614, WO 9415918, EP831810, EP1272167, EP1435921, EP1656118, WO 2005040115 и WO 2005074387.

EP1272167 описывает приготовление многослойной таблетки, в частности многослойной таблетки с контролируемым высвобождением, включающей один активный слой, содержащий активное вещество, гидрофильные полимерные вещества, липофильные вещества и адьюванты; и один или более барьерных слоев, включающих гидрофильные полимерные вещества, липофильные вещества и адьюванты. Недостатком многослойных таблеток в соответствии с EP1272167 является то, что их достаточно сложно изготовить, так как скорость растворения контролируется расположением отдельных слоев, их толщиной, а также их составом, включающим множество различных фармацевтических наполнителей.

WO 03/035042 также относится к многослойной таблетке с контролируемым высвобождением, включающей активный слой, содержащий ропинирол или его фармацевтически приемлемую соль, гидрофильные полимерные вещества, липофильные вещества и адьюванты. Опять же, недостатком этого изобретения является то, что таблетки достаточно сложно изготовить, так как скорость растворения контролируется расположением отдельных слоев, их толщиной, а также их составом, включающим множество различных фармацевтических наполнителей.

WO 2005/018605 обеспечивает лекарственную форму для перорального применения с контролируемым высвобождением, включающую терапевтически эффективное количество ропинирола или его соли в матрице.

Первым недостатком раскрытого в указанном документе способа является то, что по-прежнему предпочтительно образовывать двухслойную таблетку. Вторым недостатком способа и составов WO 2005/018605 является то, что обладающая наилучшими свойствами лекарственная форма согласно примеру 8 требует достаточно сложного способа изготовления, включающего перемешивание с высоким усилием сдвига активного ингредиента с первой частью разбавителя, после которого смесь перемешивают с низким усилием сдвига со второй частью разбавителя. Только после того, как такая же трудоемкая процедура применена ко второй смеси, можно использовать роторный двухслойный пресс для изготовления двухслойных таблеток.

Подробное описание изобретения

Таким образом, проблема, решаемая настоящим изобретением, заключалась в том, чтобы обеспечить фармацевтическую композицию ропинирола или его фармацевтически приемлемых солей, который допускает простой, экономичный способ и финансовый способ получения твердой лекарственной формы для перорального применения с замедленным высвобождением.

Композиция согласно настоящему изобретению проста в изготовлении и не требует какого-либо специально разработанного оборудования (например, роторного двухслойного пресса), так как таблетки не включают отдельных слоев, и допускает пролонгированное высвобождение ропинирола из состава, подходящего для однократного в течение дня введения пациентам.

В частности, настоящее изобретение относится к фармацевтической твердой матричной композиции, представленной в форме таблетки, не содержащей отдельных слоев, включающей, мас. %:

гидрохлорид ропинирола: 0,3-3,2;

гидрофильный образующий матрицу агент, представляющий собой гидроксипропилметилцеллюлозу: 40-60;

гидрофильный модификатор скорости высвобождения, представляющий собой карбомер: 2-6;

смазывающее вещество: 1-2;

гидрофобный агент: 10-12;

вещество, способствующее скольжению: 0,6-1,0,

где композиция характеризуется следующим профилем растворения *in vitro*, измеренным методом корзины (10 меш), согласно Фармакопее США, при 200 об/мин в 500 мл фосфатного буфера с рН 6,8:

10-30% ропинирола высвобождается за 2 ч;

35-70% ропинирола высвобождается за 8 ч;

55-85% ропинирола высвобождается за 12 ч и

по крайней мере 70% ропинирола высвобождается за 20 ч.

Предпочтительные воплощения настоящего изобретения описаны далее.

Ропинирол в соответствии с настоящим изобретением находится в форме гидрохлорида. Более предпочтительно используют гидрохлорид ропинирола кристаллической формы I в соответствии с WO 2005/080333.

Фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением можно готовить в фор-

ме матричной таблетки, которую можно приготовить прямым прессованием или грануляцией. Термин "матричная таблетка" используется для обозначения таблетки, ядро которой составляет гомогенная смесь активного фармацевтического ингредиента и эксципиентов и которая не содержит отдельных слоев, как указано выше. Другими словами, он обозначает однослойную таблетку.

Необязательные наполнители, которые могут использоваться в композиции в дополнение к упомянутым выше компонентам, представляют собой разрыхлители, антиоксиданты, связывающие вещества или поверхностно-активные вещества.

Ядро матричной таблетки может при желании быть покрыто слоем, улучшающим внешний вид и физико-химические характеристики ядра матричной таблетки без воздействия на кривую высвобождения ропинирола.

Гидрофильный агент, образующий матрицу, представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), гидрофильный агент, образующий матрицу, может использоваться в концентрации от 40 до 60 мас.% по отношению к общей массе композиции (т.е. без учета покрытия в случае таблеток с покрытием).

В частности, предпочтительные гидрофильные агенты, образующие матрицу, представляют собой гидроксипропилметилцеллюлозы, содержащие от 19 до 24% метоксильных групп и от 4 до 12% гидроксипроксильных групп. Они соответствуют требованиям Фармакопеи США для замещения гипромеллозы по типу 2208. Более предпочтительны гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющие вязкость от 4000 до 250000 мПа·с, определенную в 2% водном растворе полимера при 20°C в соответствии с методом Фармакопеи США, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, доступная под коммерческими наименованиями Hypromellose K4M, Hypromellose K100M и Hypromellose K250M.

Гидрофильные модификаторы скорости высвобождения представляют собой карбомеры. Предпочтительные карбомеры представляют собой полимеры акриловой кислоты, обычно известные под коммерческим названием Carborol®, в частности гомополимеры карбомера типа А, имеющие вязкость в интервале 4000-11000 сП (тест в соответствии с Фармакопеей США/Национальным Формуляром: Brookfield RVT, валик № 5, 20 об/мин, нейтрализовано до pH от 7,3 до 7,8 при 0,5 мас.%), такие как Carborol 71G NF и/или Carborol 971 P. Они также характеризуются низким остаточным содержанием этилацетата, а именно ниже 0,5 мас.%. Содержание в них карбоновых кислот составляет от 52 до 68 мас.% в расчете на сухой остаток.

Гидрофильные модификаторы скорости высвобождения могут быть использованы в интервале концентраций от 2 до 6 мас.%, в расчете на массу композиции.

Для целей настоящего изобретения "модификатор скорости высвобождения" означает вещества, которые служат для изменения скорости высвобождения терапевтических агентов. Модификатор скорости высвобождения позволяет обеспечить контролируемое высвобождение терапевтического агента и может действовать совместно с другими компонентами композиции, предпочтительно с гидрофильным агентом, образующим матрицу.

Гидрофобные агенты могут быть выбраны из сложных эфиров целлюлозы, таких как ацетат целлюлозы; гидрофобных простых эфиров целлюлозы, таких как этилцеллюлоза; восков и жиров, таких как гидрогенизированное касторовое масло, гидрогенизированное растительное масло, карнаубский воск и микрокристаллический воск; альгинатов, таких как альгиновая кислота и альгинат натрия, и производных жирных кислот, таких как моностеарат глицерина, пальмитостеарат глицерина, бегенат глицерина или аналогичных. Предпочтительные гидрофобные агенты представляют собой бегенат глицерина и, в частности, гидрогенизированное касторовое масло. Гидрофобные агенты могут использоваться в интервале концентраций от 10 до 12 мас.% от общей массы композиции.

Разбавители могут быть выбраны из сахарозы, лактозы, маннита, декстрозы, сорбита, трегалозы, крахмала и их производных, микрокристаллической целлюлозы, кальциевых солей фосфорной кислоты, таких как гидрофосфат кальция в безводном или гидратированном состоянии или их комбинация. Разбавители используют в интервале от 20 до 40 мас.%. Предпочтительны лактоза и микрокристаллическая целлюлоза. Также предпочтительны смеси лактозы и, в особенности, моногидрата лактозы с целлюлозой, более предпочтительно подвергнутое распылительной сушке соединение, состоящее из моногидрата альфа-лактозы и порошка целлюлозы, наиболее предпочтительно соединение, состоящее из 70 мас.% моногидрата альфа-лактозы и 25 мас.% порошка целлюлозы. Такие смеси коммерчески доступны как Cellactose®. Наиболее предпочтительный разбавитель представляет собой моногидрат лактозы.

Связывающие вещества могут быть выбраны из водорастворимых полимеров, таких как растворимые простые эфиры целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза (имеющая вязкость в виде 2% раствора в воде при 20°C, составляющую ниже 20 сП (определенную в соответствии с методом Фармакопеи США), предпочтительно ниже 15 сП и наиболее предпочтительно ниже 10 сП), гидроксипропилцеллюлоза, которая содержит не менее 52,0 мас.% и не более 81,0 мас.% гидроксипроксигрупп (-OCH₂CH(OH)CH₃), гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, повидон, коповидон, поливиниловый спирт, и/или неводорастворимых, таких как крахмал и его производные, микрокристаллическая целлюлоза. Связывающие вещества предпочтительно используются в количестве до 10 мас.%, более предпоч-

тительно от 1 до 2 мас. %.

Разрыхлители могут быть выбраны из кросповидона, натрий карбоксиметилцеллюлозы, кальций карбоксиметилцеллюлозы, натрий крахмал гликолята, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, которая содержит не менее 5,0 мас. % и не более 16,0 мас. % гидроксипропоксигрупп (-OCH₂CH(OH)CH₃), полакрилина калия; предпочитается натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы.

Антиоксиданты могут быть выбраны из альфа-токоферола, бутилированного гидрокситолуола, бутилированного гидроксианизола, метабисульфита натрия, метабисульфита калия, альфа-токоферола, аскорбата натрия, аскорбиновой кислоты, аскорбилпальмитата, рутина, кверцетина, кофеиновой кислоты, фумаровой кислоты, моногидрата лимонной кислоты или аналогичных; предпочтительны бутилированный гидрокситолуол и бутилированный гидроксианизол.

Поверхностно-активные вещества могут быть выбраны из анионных поверхностно-активных веществ, таких как лаурилсульфат натрия, и/или неионных поверхностно-активных веществ, таких как полисорбаты, сложные эфиры сахаров, полоксамеры или аналогичных.

Вещества, способствующие скольжению, могут быть выбраны из коллоидного диоксида кремния (Аэросил), талька, трисиликата магния, силиката магния, фосфата кальция, порошкообразной целлюлозы или оксида магния.

Смазывающие вещества могут быть выбраны из стеаратов металлов, таких как стеарат магния, кальция, цинка или алюминия, натриевой соли фумарата крахмала, гидрогенизированных растительных масел, стеариновой кислоты.

Предпочтительными являются композиции, включающие, мас. %:

гидрохлорид ропинирола: 0,3-3,2;

гидроксипропилметилцеллюлозу: 45-55;

моногидрат лактозы в качестве разбавителя: 25-35;

стеарат магния в качестве смазывающего вещества: 2;

карбомер: 4;

гидрогенизированное касторовое масло в качестве гидрофобного агента: 10;

коллоидный диоксид кремния в качестве вещества, способствующего скольжению: 0-1.

Непокрытая сердцевина таблетки предпочтительно имеет массу в интервале от 300 до 600 мг и может быть необязательно покрыта пленочным покрытием.

Содержащее лекарство ядро может быть изготовлено способами, известными из уровня техники, например прямым прессованием, прессованием гранулята, полученного способами, известными из уровня техники, таким как влажная грануляция, грануляция из горячего расплава и/или сухая грануляция.

В одном воплощении настоящего изобретения содержащее гидрохлорид ропинирола ядро матричной таблетки получают прямым прессованием порошкообразной смеси, содержащей гидрохлорид ропинирола, гидрофильный агент, образующий матрицу, и по меньшей мере один дополнительный ингредиент, выбранный из гидрофильных модификаторов скорости высвобождения, гидрофобных агентов, разбавителей, связывающих веществ, разрыхлителей, антиоксидантов, веществ, способствующих скольжению, и смазывающих веществ, причем гидрофильный агент, образующий матрицу, используется в отношении к лекарству от 40:1 до 190:1.

В другом воплощении изобретения содержащее гидрохлорид ропинирола ядро матричной таблетки может быть изготовлено грануляцией, причем процесс грануляции может выполняться как в присутствии растворителя, например процессами влажной грануляции в кипящем слое, или в грануляторах с большим усилием сдвига, причем в качестве основы для приготовления грануляционной жидкости могут использоваться вода и/или органические растворители или их смеси, так и в отсутствие грануляционной жидкости, например процессом сухой грануляции, например вальцеванием или комкованием, или процессом грануляции из расплава. Грануляционная жидкость для влажной грануляции может состоять только из основы, или в образующей грануляционную жидкость основе могут быть растворены, суспендированы или эмульгированы фармацевтически приемлемые эксципиенты, выбранные из разбавителя, связывающего вещества, антиоксиданта или поверхностно-активного вещества.

В частном воплощении настоящего изобретения при выполнении грануляции по методу из горячего расплава используется по меньшей мере один компонент, предпочтительно связывающее вещество, имеющий температуру плавления или стеклования ниже 150°C, предпочтительно ниже 120°C и наиболее предпочтительно в интервале от 35 до 90°C.

В другом воплощении изобретения грануляция по методу из горячего расплава может выполняться с использованием по меньшей мере одного вещества, предпочтительно полимера со средней молекулярной массой от 20000 до 8000000 г/моль, предпочтительно от 30000 до 7000000, имеющего температуру плавления, стеклования или размягчения ниже 200°C, предпочтительно ниже 180°C. Температура стеклования или размягчения полимера может быть уменьшена за счет использования подходящего пластификатора, такого как низкомолекулярный полиэтиленгликоль со средней молекулярной массой ниже 10000 г/моль, предпочтительно ниже 8000 г/моль, полисорбата, пропиленгликоля, алкильных сложных эфиров карбоновых и/или гидроксокарбоновых кислот, таких как триэтилцитрат или бегенат глицерина.

Гранулят создается преобразованием порошкообразной смеси, содержащей гидрохлорид ропинирола, один или более гидрофильный агент, образующий матрицу, один или более гидрофильных модификаторов скорости высвобождения и ещё по меньшей мере один дополнительный ингредиент, выбранный из разбавителей, связывающих веществ, разрыхлителей, веществ, способствующих скольжению, смазывающих веществ или поверхностно-активных веществ, в гранулы упомянутыми выше способами, известными из уровня техники, такими как сухая, влажная или грануляция из расплава. Полученный гранулят смешивают с внегранульными наполнителями, выбранными из гидрофильных агентов скорости высвобождения, разбавителей, разрыхлителей, веществ, способствующих скольжению, и смазывающих веществ, и прессуют в ядра таблеток.

Средний размер частиц гранулята, полученного влажной грануляцией, может составлять от 50 до 400 мкм.

Предпочтительно гидрохлорид ропинирола и часть эксципиентов просеивают и гомогенно смешивают в грануляторе с большим усилием сдвига перед грануляцией. В качестве основы для приготовления грануляционной жидкости наиболее предпочтительно используется очищенная вода. Воду добавляют к сухой порошкообразной смеси распылителями, причем предпочтителен атомизирующий воздушный распылитель. Полученную смесь гранулируют, сушат и пропускают через сито 18 меш с получением гранул, которые смешивают с дополнительными наполнителями. Смесь обрабатывают таблетировочной машиной, таким образом получая непокрытые таблетки, причем масса каждой составляет 300-600 мг.

В случае грануляции ропинирола из горячего расплава используют связывающие вещества с низкой температурой плавления. Гомогенная смесь гидрохлорида ропинирола и по меньшей мере одного эксципиента, выбранного из гидрофильных агентов, образующих матрицу, гидрофильных модификаторов скорости высвобождения, гидрофобных агентов, разбавителей, разрыхлителей, антиоксидантов, гранулируют с помощью расплавленного или размягченного связывающего вещества, причем плавление и/или размягчение связывающего вещества может достигаться *in situ* нагреванием порошкообразной смеси, включающей связывающее вещество с низкой температурой плавления, до температуры плавления связывающего вещества или добавлением расплавленного связывающего вещества. Низкоплавкое связывающее вещество может быть выбрано из эксципиентов, имеющих температуру плавления ниже 100°C, предпочтительно ниже 80°C и наиболее предпочтительно от 35 до 70°C, таких как поллоксамеры, полиэтиленгликоли с молекулярной массой ниже 10000 г/моль, неполные глицериды, сложные эфиры глицеридов полиэтиленгликоля с жирными кислотами, содержащими от 10 до 22 атомов С, сложными эфирами сахаров или аналогичными. Полимер, имеющий температуру размягчения ниже 200°C, может быть выбран из повидона со значением К от 12 до 90, коповидона, этилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталата целлюлозы, блок-сополимера поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, поливинилового спирта. В частности предпочтителен метод грануляции с использованием размягчающихся полимеров, описанных выше, представляющий собой экструзию из расплава, известную из уровня техники.

Гидрофильные агенты, образующие матрицу, гидрофильные модификаторы скорости высвобождения, гидрофобные агенты, разбавители, связывающие вещества, разрыхлители, антиоксиданты могут использоваться исключительно интрагранулярно, или исключительно внегранулярно, или частично интрагранулярно и частично внегранулярно.

В отдельном воплощении изобретения содержащее лекарство ядро таблетки может необязательно быть покрыто растворимыми в воде покрытиями, на основе растворимых в воде полимеров, выбранных из простых эфиров целлюлозы, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза сортов с низкой вязкостью, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливиниловый спирт, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, блок-сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, продаваемый под маркой Kollicoat IR и/или Kollicoat Protect. Такое покрытие может необязательно содержать другие ингредиенты, такие как стабилизаторы, вещества, уменьшающие клейкость, пластификаторы, пигменты и красители. Покрытие может улучшать физические свойства, такие как цвет, гладкость поверхности, что важно для обрабатываемости при упаковке таблеток в первичную упаковку, такую как блистеры покрытых таблеток, и для легкости проглатывания таблеток пациентами, также оно уменьшает поглощение воды (влаги) и диффузию кислорода к ядру. Покрытие может быть выполнено современным оборудованием, известным из уровня техники, таким как перфорированные и неперфорированные установки для нанесения покрытий и установки для нанесения покрытия в кипящем слое.

Предпочтительный агент для покрытия основан на ГПМЦ с добавкой пластификатора и замутнителя, коммерчески доступное как покрытие Opadry®, например Opadry у-1-7000. Покрытие предпочтительно содержит пигменты, такие как красный железоксидный пигмент, желтый железоксидный пигмент и/или черный железоксидный пигмент. Покрытие предпочтительно наносят в количестве от 1 до 6 мас.%, предпочтительно от 2 до 4 мас.% по отношению к массе ядра таблетки. Толщина покрытия может находиться в интервале от 5 до 50 мкм, предпочтительно от 10 до 30 мкм.

В частности, предпочтительные покрытые композиции получают покрытием композиций, как описано выше покрытием Opadry у-1-7000, необязательно с добавлением железоксидных пигментов.

Композиция, включающая ропинирол или его соль и подходящие эксципиенты, изготовленный в соответствии с описанными выше возможными технологическими процедурами, проявляет при измерении методом корзины (10 меш) Фармакопеи США при 200 об/мин в 500 мл фосфатного буфера с рН 6,8 следующую скорость растворения *in vitro*:

- 10-30% ропинирола высвобождается за 2 ч;
- 35-70% ропинирола высвобождается за 8 ч;
- 55-85% ропинирола высвобождается за 12 ч и
- по крайней мере 70% ропинирола высвобождается за 20 ч.

Влажность и содержание воды - параметры, которые особенно важно контролировать, чтобы достичь стабильной конечной твердой лекарственной формы. Следовательно, содержание воды в твердой лекарственной форме должно быть ограничено ниже 2,5 мас.%, определяемого по фармакопейному методу Карла-Фишера. Помимо того, материал первичной упаковки по этой причине должен защищать препарат от окружающей влаги. Таблетки, содержащие гидрохлорид ропинирола, могут быть упакованы в воздухонепроницаемую тару, например из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) с крышкой, например из полипропилена (ПП) с осушителем или без него, блистеры из алюминиевой фольги или полихлортрифторэтилена (Aclar®) или другую подходящую непроницаемую для водяного пара упаковку. Дополнительно могут использоваться инертные газы, такие как азот, аргон или гелий или вакуум, чтобы обеспечить инертную атмосферу вокруг лекарственной формы, такой как таблетка или капсула, в запечатанной первичной упаковке. Инертная атмосфера в соответствии с настоящим изобретением означает, что концентрация кислорода в атмосфере вокруг твердой лекарственной формы, такой как таблетка, содержащая ропинирол или его соль, упакованной в первичную упаковку, составляет менее 10 об.%, предпочтительно менее 5 об.% и наиболее предпочтительно менее 2 об.%. Концентрация кислорода в атмосфере, окружающей таблетку, может быть определена газовой хроматографией.

Ропинирол, используемый в настоящем изобретении, может быть изготовлен согласно уже известным способам, например способам, раскрытым в EP113964, EP266033, EP300614, EP526529, WO 9415918, WO 2005040115, WO 2005067922, WO 2005105741, WO 2005080333, EP1568689, CN1754874, WO 2006123356, WO 2007010557, WO 2007110880, WO 2007110879, CN1958570, CN1974553, WO 2008075169, WO 2008084499 и/или US20090043111. Также он может быть в дальнейшем перекристаллизован и/или очищен до уровня чистоты более 99, 99,5 или 99,9%.

Изобретение иллюстрируется ссылкой на следующие примеры. Однако не предполагается, что примеры ограничивают объем изобретения каким-либо образом. Специалистам в данной области техники будет ясно, что может использоваться множество модификаций как материалов, так и методов, без отклонения от целей и интересов настоящего изобретения.

Примеры

Пример 1. Препарат, содержащий гидрохлорид ропинирола, полученный влажной грануляцией.

Просеивают и смешивают гидрохлорид ропинирола, гипромеллозу K100M и моногидрат лактозы. К полученной смеси добавляют очищенную воду. Полученную смесь гранулируют, сушат и пропускают через сито 18 меш, получая гранулы, которые смешивают с дополнительным количеством гипромеллозы K100M, Carborol 71G NF, полиэтиленгликолем (PEG 6000), коллоидным диоксидом кремния (Aerosil 200), гидрогенизированным касторовым маслом и стеаратом магния. Смесь подвергают действию таблетировочной машины, получая, таким образом, непокрытые таблетки следующего состава массой 500,0 мг каждая.

Состав

Ингредиент	мг в ядре таблетки
Гидрохлорид ропинирола	2,28
Гипромеллоза K100M	250,00
Моногидрат лактозы	140,72
Carborol 71G NF	20,00
Полиэтиленгликоль (PEG 6000)	22,00
Коллоидный диоксид кремния	5,00
Гидрогенизированное касторовое масло	50,00
Стеарат магния	10,00

Пример 2. Препарат, содержащий гидрохлорид ропинирола, полученный влажной грануляцией.

Просеивают и смешивают гидрохлорид ропинирола, гипромеллозу K100M, моногидрат лактозы и коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200). К полученной смеси добавляют очищенную воду. Полученную смесь гранулируют, сушат и пропускают через сито 18 меш, получая гранулы, которые смешивают с дополнительным количеством гипромеллозы K100M, дополнительным количеством коллоидного диоксида кремния (Aerosil 200), Carborol 71G NF, гидрогенизированным касторовым маслом и стеаратом магния. Смесь подвергают действию таблетировочной машины, получая, таким образом, непокрытые

таблетки следующего состава массой 500,0 мг каждая.

Состав

Ингредиент	мг в ядре таблетки
Гидрохлорид ропинирола	2,28
Гипромеллоза K100M	250,00
Моногидрат лактозы	164,72
Коллоидный диоксид кремния	3,00
Гидрогенизированное касторовое масло	50,00
Carbopol 71G NF	20,00
Стеарат магния	10,00

Пример 3. Покрытие.

779,85 г Opadry у-1-7000, 1,34 г красного железоксидного пигмента и 1,56 г желтого железоксидного пигмента растворяют и/или диспергируют в 4441,25 г очищенной воды. Непокрытые таблетки, полученные в примере 17, покрывают указанной выше дисперсией в установке для нанесения покрытия. Таким образом, получают покрытые таблетки массой 489,3 мг.

Пример 4. Покрытие.

447,76 г Opadry у-1-7000, 1,34 г красного железоксидного пигмента и 0,90 г желтого железоксидного пигмента растворяют и/или диспергируют в 2550,0 г очищенной воды. Непокрытые таблетки, полученные в примерах 11 и 18, покрывают указанной выше дисперсией в установке для нанесения покрытия. Получают покрытые таблетки весом 515,0 мг.

Пример 5. Препарат, содержащий гидрохлорид ропинирола, полученный влажной грануляцией.

Просеивают и смешивают гидрохлорид ропинирола, гипромеллозу K100M, моногидрат лактозы, коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200) и бутилированный гидрокситолуол. К полученной смеси добавляют очищенную воду. Полученную смесь гранулируют, сушат и пропускают через сито 18 меш, получая гранулы, которые смешивают с дополнительным количеством гипромеллозы K100M, дополнительным количеством коллоидного диоксида кремния (Aerosil 200), Carbopol 71G NF, гидрогенизированным касторовым маслом и стеаратом магния. Смесь подвергают действию таблетировочной машины, получая, таким образом, непокрытые таблетки следующего состава массой 500,0 мг каждая.

Состав

Ингредиент	мг в ядре таблетки
Гидрохлорид ропинирола	2,28
Гипромеллоза K100M	250,00
Моногидрат лактозы	164,67
Коллоидный диоксид кремния	3,00
Бутилированный гидрокситолуол	0,05
Гидрогенизированное касторовое масло	50,00
Carbopol 71G NF	20,00
Стеарат магния	10,00

Пример 6. Препарат, содержащий гидрохлорид ропинирола, полученный влажной грануляцией.

Просеивают и смешивают гидрохлорид ропинирола, гипромеллозу K100M, моногидрат лактозы и коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200). К полученной смеси добавляют водную смесь 50% этанола с растворенным бутилированным гидроксизанолом. Полученную смесь гранулируют, сушат и пропускают через сито 18 меш, получая гранулы, которые смешивают с дополнительным количеством гипромеллозы K100M, дополнительным количеством коллоидного диоксида кремния (Aerosil 200), Carbopol 71G NF, гидрогенизированным касторовым маслом и стеаратом магния. Смесь подвергают действию таблетировочной машины, получая, таким образом, непокрытые таблетки следующего состава массой 500,0 мг каждая.

Состав

Ингредиент	мг в ядре таблетки
Гидрохлорид ропинирола	2,28
Гипромеллоза K100M	250,00
Моногидрат лактозы	164,67
Коллоидный диоксид кремния	3,00
Бутилированный гидроксианизол	0,05
Гидрогенизированное касторовое масло	50,00
Carbopol 71G NF	20,00
Стеарат магния	10,00

Пример 7.

Состав

Ингредиент	мг/ядро таблетки			
	2 мг	3 мг	4 мг	8 мг
Гидрохлорид ропинирола	2,28	3,42	4,56	9,12
Гипромеллоза K100M	250,00	250,00	250,00	250,00
Моногидрат лактозы	164,72	163,58	162,44	157,88
Гидрогенизированное касторовое масло	50,00	50,00	50,00	50,00
Carbopol 71G NF	20,00	20,00	20,00	20,00
Aerosil 200	3,00	3,00	3,00	3,00
Стеарат магния	10,00	10,00	10,00	10,00
Орадру у-1-7000	14,925	13,975	13,585	13,585
Красный железоксидный пигмент	0,045	0,950	0,283	0,991
Желтый железоксидный пигмент	0,030	0,045	0,991	0,283
Черный железоксидный пигмент	0	0,030	0,141	0,141

Просеивают и смешивают гидрохлорид ропинирола, гипромеллозу K100M, моногидрат лактозы и коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200). К полученной смеси добавляют очищенную воду с помощью атомизирующего воздушного распылителя. Полученную смесь гранулируют, сушат и пропускают через сито 18 меш, получая гранулы, которые смешивают с дополнительным количеством гипромеллозы K100M, дополнительным количеством коллоидного диоксида кремния (Aerosil 200), Carbopol 71G NF, гидрогенизированным касторовым маслом и стеаратом магния. Смесь подвергают действию таблетировочной машины с овальными пуансонами размером 15 мм × 8 мм, получая, таким образом, непокрытые таблетки следующего состава массой 500,0 мг каждая.

Покрытие.

Орадру у-1-7000, красный железоксидный пигмент, желтый железоксидный пигмент и, при желании, черный железоксидный пигмент растворяют и/или диспергируют в очищенной воде. Непокрытые таблетки покрывают приготовленной дисперсией в установке для нанесения покрытия. Получают покрытые таблетки массой 515,0 мг.

Гидрохлорид ропинирола, использованный в примерах 1-7, имел кристаллическую форму I согласно WO 2005080333. Распределение размеров частиц в различных партиях показано в таблице далее.

Партия	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Средний размер частиц (мкм)	81	57	49	141	53	63	125	55	38
d10 (мкм)	2,1	11,1	4,8	22,6	6,7	6,4	17,8	8,7	6,6
d50 (мкм)	34,1	38,2	34,2	103	38,8	47,2	92,4	42,2	31,7
d90 (мкм)	223	106	106	309	111	144	285	111	76,6

Партия	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Средний размер частиц (мкм)	154	156	129	62	67	68	15	21	24
d10 (мкм)	16,5	21,6	20,4	7,9	8,8	8,3	2,2	1,6	3,0
d50 (мкм)	110	117	95,1	47,2	52,1	49,3	7,2	6,0	10,0
d90 (мкм)	358	348	290	134	139	149	41,3	54,3	38,2

Распределение частиц гидрохлорида ропинирола по размерам определяли лазерной дифракцией с использованием аппарата для лазерной дифракции Malvern Mastersizer 2000. Образцы для анализа были приготовлены диспергированием навески частиц гидрохлорида ропинирола в растительном масле. Для партии 1 также использовалась ультразвуковая обработка. Термин "средний размер частиц" отражает средний диаметр частиц.

Определения торговых наименований

Торговое наименование	Общее описание	Поставщик
Carbopol 71G NF	Гомополимер карбомера типа А, карбоксиполиметилен, гранулы	Lubrizol
Carbopol 971 P	Гомополимер карбомера типа А, карбоксиполиметилен, порошок	Lubrizol
Aerosil 200	Пирогенный диоксид кремния с площадью поверхности по методу БЭТ 200 м ² /г	Evonik
PEG 6000	Полиэтиленгликоль со средней молекулярной массой 6000	Clariant
Opadry у-1-7000	Гидроксипропилметилцеллюлоза,	Colorcon
	Дидроксид титана, Mascofol 400	
Гипромеллоза K250M	Гидроксипропилметилцеллюлоза с молекулярным весом 250000	Dow Chemical
Гипромеллоза K100M	Гидроксипропилметилцеллюлоза с молекулярным весом 100000	Dow Chemical
Целлактоза	подвергнутое распылительной сушке соединение, состоящее из 75% моногидрата альфа-лактозы и 25% целлюлозы	Meggle
Смола Polyox PEO WSR 303	полиэтиленоксид с вязкостью 7500-10000 мПа (1% водный раствор при 25°C)	Dow Chemical

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая твердая матричная композиция, представленная в форме таблетки, не содержащей отдельных слоев, включающая, мас. %:

гидрохлорид ропинирола: 0,3-3,2;

гидрофильный агент, образующий матрицу, представляющий собой гидроксипропилметилцеллюлозу: 40-60;

разбавитель: 20-40;

смазывающее вещество: 1-2;

гидрофильный модификатор скорости высвобождения, представляющий собой карбомер: 2-6;

гидрофобный агент: 10-12;

вещество, способствующее скольжению: 0,6-1,0,

где композиция характеризуется следующим профилем растворения in vitro, измеренным методом корзины (10 меш), согласно Фармакопее США, при 200 об/мин в 500 мл фосфатного буфера с pH 6,8:

10-30% ропинирола высвобождается за 2 ч;

35-70% ропинирола высвобождается за 8 ч;

55-85% ропинирола высвобождается за 12 ч и

по крайней мере 70% ропинирола высвобождается за 20 ч.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, включающая, мас. %:

гидрохлорид ропинирола: 0,3-3,2;

гидроксипропилметилцеллюлозу: 45-55;

моногидрат лактозы в качестве разбавителя: 25-35;

стеарат магния в качестве смазывающего вещества: 2;

карбомер: 4;

гидрогенизированное касторовое масло в качестве гидрофобного агента: 10;

коллоидный диоксид кремния в качестве вещества, способствующего скольжению: 0-1.

3. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1, 2, включающая растворимое в воде покрытие.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, где покрытие выбрано из эфиров целлюлозы, сортов гидроксипропилметилцеллюлозы с низкой вязкостью, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, поливинилового спирта, натрий карбоксиметилцеллюлозы.

